

## Procédé de fabrication de nouveaux 7 alpha méthyl stéroïdes de la série de l'andro- stane et de l'oestrane.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 14 mars 1968, à 17 heures, à Paris.

Délivré par arrêté du 22 septembre 1969.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 44 du 31 octobre 1969.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 15 mars 1967, sous le n° 623.223, aux noms de MM. J. Allan CAMPBELL, John Claude BABCOCK et John Edward PIKE.)



La présente invention se rapporte à des procédés nouveaux de production de 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one, à des intermédiaires nouveaux physiologiquement actifs obtenus lors de sa production et à des analogues nouveaux physiologiquement actifs obtenus à partir de ces composés, par exemple le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstèn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ -17 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -androstàn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstàn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -bromo-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstàn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstàn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstèn-3-one, le 17-acylate d'acide 17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-4-androstèn-19-oïque, la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstèn-3-one, l'acide 3,17-dioxo-7 $\alpha$ -éthyl-4-androstèn-19-oïque, la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrèn-3,17-dione, la 3,3-dialcoxy-7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrèn-17-one, le 3,3-dialcoxy-7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -alcynyl-5(10)-oestrèn-17 $\beta$ -ol, le 3,3-dialcoxy-7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -alcyl-5(10)-oestrèn-17 $\beta$ -ol, la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl-5(10)-oestrèn-3-one, la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\beta$ -alcyl-4-oestrèn-3-one, la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl-4-oestrèn-3-one, le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one et le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-3,3-dialcoxy-5(10)-oestrèn-3 $\beta$ -ol.

Les composés nouveaux selon la présente invention et la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one et leurs procédés de préparation peuvent être représentés par la suite de formules ci-après.

(Voir formules, pages 2 et 3)

dans lesquelles Ac représente le radical acyle d'un acide organique carboxylique contenant de 1 à 12 atomes de carbone inclus, R représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle inférieur, alcényle, alcynyle ou haloalcynyle de 1 à 12 atomes de carbone inclus, R' représente un radical alcoyle inférieur de 1 à 12 atomes de carbone inclus.

Les composés compris dans les formules II à XXI du schéma de circulation ci-dessus possèdent des propriétés anaboliques, androgènes, progénétiques, anti-conceptionnelles et d'abaissement du taux de cholestérol et dépressives du système nerveux central et sont en conséquences utiles lors du traitement de l'être humain et des animaux dans les cas où une telle activité physiologique est désirable.

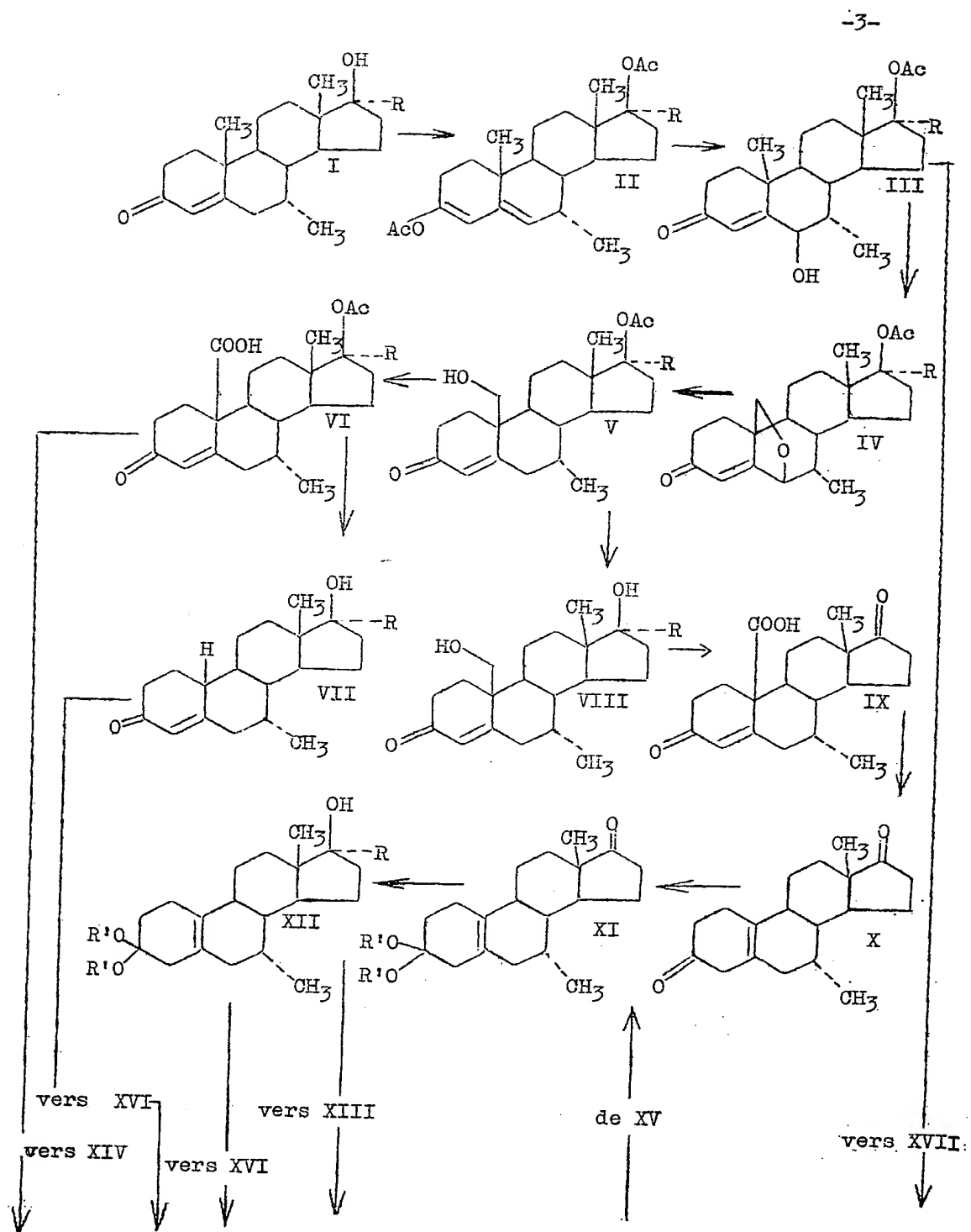
Les composés représentés par les formules II à XXI du schéma de circulation ci-dessus peuvent être préparés et administrés aux mammifères, aux oiseaux, à l'être humain et aux animaux, sous des formes dosées très variées pour l'application orale ou parentérale isolément ou associés avec d'autres composés co-agissants. Ils peuvent être associés à un véhicule qui peut être une matière solide ou liquide, dans laquelle le composé est dissous, dispersé ou mis en suspension. La composition solide peut être sous forme de comprimés, de poudres ou de capsules, etc., de préférence sous des formes de doses unitaires permettant l'administration de dosages simples et précise.

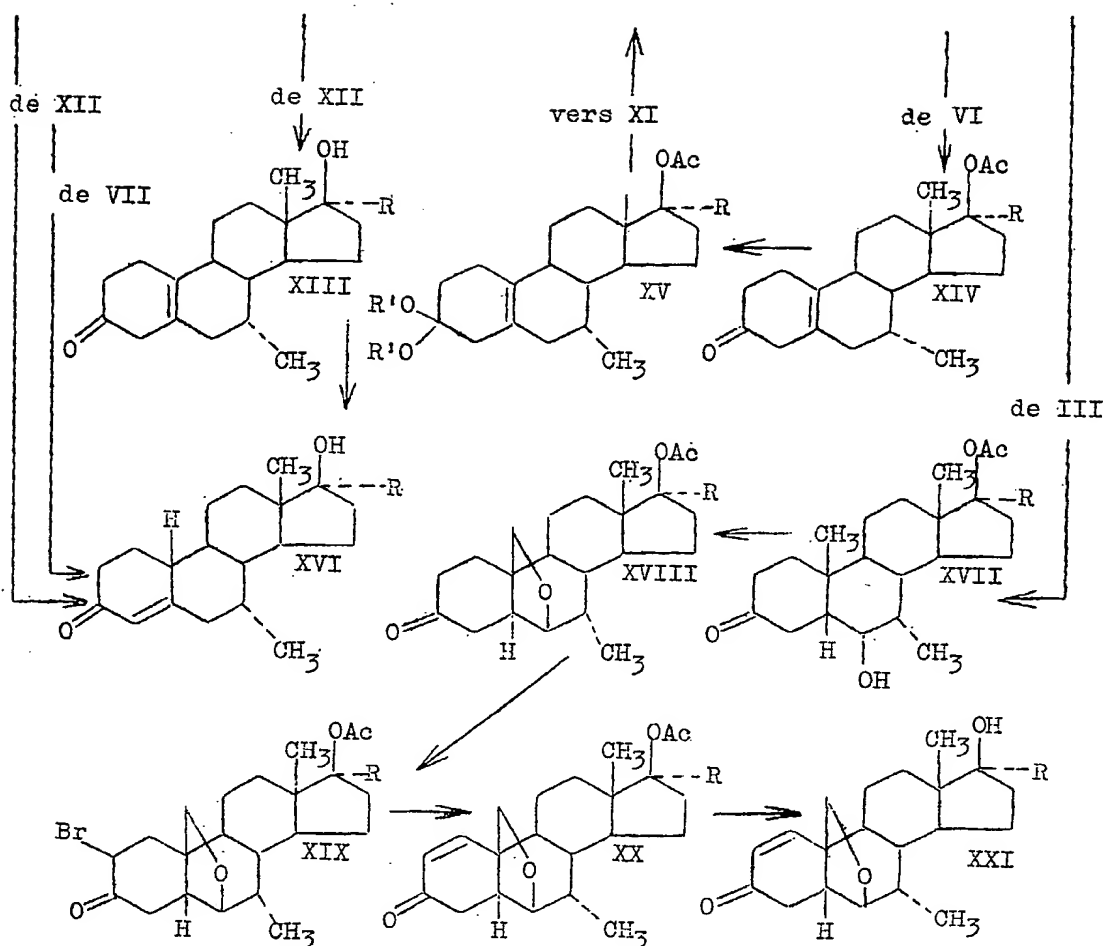
Les composés à valeur thérapeutique représentés par la formule XVI se préparent à partir du stéroïde connu de formule I par les procédés A, B et C qui suivent.

### Procédé A

Formules I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  IV  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  VI  $\rightarrow$  VII  $\rightarrow$  XVI du schéma de circulation précédent.

La matière première utilisée dans les procédés





selon la présente invention est le stéroïde connu, la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (I).

(1) Le traitement du composé (I) au moyen d'un agent acylant, par exemple un anhydride, un chlorure ou un bromure d'acide organique carboxylique, de préférence un acide hydrocarboné carboxylique contenant de 1 à 12 atomes de carbone inclus, en présence d'un catalyseur acide comme l'acide para-toluène-sulfonique, l'acide sulfurique, l'acide perchlorique, etc., ou d'un acylate d'isopropényle dans lequel le groupe acyle est celui d'un acide hydrocarboné carboxylique tel que défini ci-dessus, donne un 3,17 - diacylate de 7 $\alpha$  - méthyle - 3,5 - androstadiène - 3,17 $\beta$  - diol (II) et ses dérivés 17 $\alpha$  - alcoyliques.

(2) Le deuxième stade du procédé est l'oxydation d'un 3,17 - diacylate de 3,5 - androstadiène (II), par exemple par réaction avec un peracide organique tel que l'acide perphthalique, pour fournir un 17-acylate de 7 $\alpha$  - méthyl - 6 $\beta$ ,17 $\beta$  - dihydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (III). La réaction est effectuée au sein d'un solvant organique inerte ou d'un mélange de solvants

tels que l'éther diéthylique, le chloroforme, le dichlorure d'éthylène, l'éther dibutylique ou le tétrahydrofurane.

(3) Ce stade du procédé implique la réaction d'époxydation en position 6 $\alpha$ ,19- d'un composé 6 $\beta$ -hydroxyle de formule (III) par exemple par réaction aisée de catalyse par la lumière (par exemple irradiation par les ultra-violets) (au sein d'un solvant organique inerte comme le benzène) au moyen de tétracétate de plomb qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 6 $\beta$ ,19 - époxy - 4 - androstèn-3-one (IV).

(4) Dans le quatrième stade du procédé la fonction 6 $\beta$ ,19-époxyde d'un composé de formule (IV) est réduite, par exemple par chauffage dudit composé avec du zinc en poudre et de l'acide acétique, ce qui donne le 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-hydroxy-4-androstène-3-one (V) et ses dérivés 17 $\alpha$ -alcoyliques.

(5) Le cinquième stade comprend l'oxydation (de préférence à 0 °C environ) du groupe 19-hydroxyle d'un 17 $\beta$ ,19-diol (V) ainsi produit, au moyen d'un agent oxydant comme l'acide chromique ou

le bichromate de sodium de façon à produire un 17-acylate de l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-19-oïque (VI).

(6) Ce stade du procédé est la décarboxylation du substituant 19 $\beta$  d'un composé de formule (VI), par exemple par chauffage dudit composé (de préférence en l'absence d'oxygène) au moyen d'un acide minéral fort comme l'acide chlorhydrique, avec formation d'une 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (VII).

(7) On effectue dans ce stade la conversion du composé de formule VII en ceux de formule XVI, dans laquelle R représente un radical alcynyle, haloalcynyle, alcényle ou alcoyle, au moyen des réactions normales qu'on effectue avec facilité en utilisant les procédés suivants comme il est bien connu de la technologie des stéroïdes.

(a) L'oxydation de la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (VII) au moyen d'agents oxydants comme l'acide chromique, le bichromate de sodium, le bichromate de potassium, etc., par les procédés connus de la technique donne la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstèn-3-17-dione.

(b) La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstèn-3,17-dione préparée comme en (a) ci-dessus, avant formation de son dérivé 17 $\alpha$ -alcynyle ou haloalcynyle, doit d'abord être convertie en 3-énamine, 3-cétal ou éther 3-énolique correspondant pour protéger la fonction 3-cétonique contre une réaction. La formation de la 3-énamine peut être effectuée de la façon décrite dans le brevet des États-Unis d'Amérique n° 2.781.343, à savoir par réaction avec une alcoylène-amine cyclique secondaire contenant 5 à 7 atomes dans le noyau cyclique, inclus, comme la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine et leur dérivés de substitution C-alcoylique comme la 2,4-diméthylpyrrolidine, la 3-propyl-pipéridine, 2-méthylpyrrolidine, la 3,4-diméthylpyrrolidine, la 3-éthylpyrrolidine, la 3-isopropylpyrrolidine, la 3,3-diméthylpyrrolidine, la 2-méthylmorpholine, la 3-méthylmorpholine, etc. La pyrrolidine constitue l'amine préférée dans la réaction ci-dessus.

La 3-énamine peut avantageusement être préparée par chauffage ensemble de la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstène-3,17 dione et de l'alcoylène-amine cyclique en présence d'un solvant approprié comme un alcool inférieur tel que le méthanol, l'éthanol etc. La 3-énamine désirée se sépare généralement du mélange réactionnel et est isolée et déshydratée pendant une courte période avant d'être utilisée sans autre purification dans le stade suivant de la synthèse.

On fait alors réagir le 3-énamine de la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstène-3,17-dione ainsi obtenue, avec un dérivé alcynique, par exemple le dérivé de lithium, de sodium ou de potassium de l'alcyne appropriée. La réaction s'effectue de préférence en présence d'un solvant anhydre inerte comme la diméthylformamide, le diméthyle sulfoxyde, l'ammoniaque, etc. Les 3-énamines des 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\alpha$ -alcynyl-testostérones ainsi obtenues ne sont généralement pas isolées du mélange réactionnel mais sont hydrolysées *in situ* en 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\alpha$ -alcynyl-testostérones libres, par traitement au moyen d'une solution aqueuse d'une base telle que de l'hydroxyde de sodium, de l'hydroxyde de potassium, etc. après décomposition préalable du mélange réactionnel par l'eau, le chlorure d'ammonium, etc.

Les 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\alpha$ -alcynyl - testostérones, ainsi obtenues, peuvent éventuellement être purifiées par les procédés connus comme la re-cristallisation, la chromatographie, etc.

Les 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\alpha$ -alcynyl - testostérones peuvent également être préparées par réaction de la 3-énamine de la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstèn-3,17-dione, préparée comme décrit ci-dessus, avec l'halogénure d'alcynyl-magnésium approprié. La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant comme l'éther diméthylque, le tétrahydrofurane, le benzène, etc. Il est préférable d'utiliser un excès du réactif de Grignard de l'ordre de 10 moles de la 3-énamine. Les 3-énamines de la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\alpha$  - alcynyl - testostérones ainsi obtenues ne sont généralement pas isolées du mélange réactionnel mais hydrolysées *in situ* en 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\alpha$  - alcynyltestostérones libres par le procédé décrit ci-dessus.

Dans la conversion des 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4 - androstèn - 3,17 - diones en dérivés 17 $\alpha$  - alcynyle et -haloalcynyle, on peut utiliser un groupe protecteur du groupe 3-céto en plus des 3-énamines décrites ci-dessus, comme les groupes 3-cétal et éther 3-énolique. Le traitement d'un 3-cétal ou d'un éther 3-énolique des 7 $\alpha$ -méthyl - 19 - nor - 4-androstèn-3,17-dione au moyen d'un dérivé de métal alcalin d'une alcyne ou haloalcyne appropriée, donne le dérivé 17 $\alpha$ -alcynyle correspondant qui, par hydrolyse, donne la 3-cétoène correspondante. Les procédés de préparation des 3-cétals et des 3-éthers énoles de divers composés 3-cétoniques de la série de l'androstane et leur alcynylation ou haloalcynylation ultérieures sont décrits en détails dans J. Chem. Soc. 4995 (1962).

c. Les dérivés alcynyle, préparés comme en b ci-dessus, peuvent être facilement réduits exclusivement en position 17 $\alpha$  (par exemple au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur au palladium) pour donner les composés correspondants 17 $\alpha$ -alcényle et 17 $\alpha$ -alcoyle (XVI). Par exemple, l'application du procédé ci-dessus convertit la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthynyl - 4 - androstèn - 3-one (XVI) en 7 $\alpha$ -méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$ -vinyl-4-androstèn-3-one (XVI) quand la consommation d'hydrogène est d'un équivalent molaire et en 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-4-an-

drostèn-3-one (XVI) quand l'hydrogénation est poursuivie jusqu'à consommation de 2 équivalents molaires d'hydrogène.

d. Les 3-énamines de 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4-androstèn-3,17 dione, préparées comme en b ci-dessus, peuvent être converties en dérivés correspondants 17 $\alpha$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - alcoyle par traitement à l'aide d'un agent alcoylant approprié tel qu'un réactif de Grignard et un alcoyl-lithium. Par exemple le 3-énamine de la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstèn-3,17-dione, chauffée au reflux au sein d'un solvant inerte (comme le mélange benzène-tétrahydrofurane) avec du bromure de méthylmagnésium, donne la 3-énamine de la 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$  - diméthyl - 19-nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 3 - one. La 17 $\alpha$ -alcoyl-3-énamine produite par la réaction d'un agent alcoylant approprié (par exemple un réactif de Grignard ou un alcoyl-lithium) avec une 3-énamine de 7 $\alpha$ -méthyl - 19 - nor-4-androstèn-3,17 dione n'est généralement pas isolée du mélange réactionnel, mais est hydrolysée *in situ* en dérivé correspondant 7 $\alpha$ -méthyl - 17 $\alpha$  - alcoyle (XVI) par traitement à l'aide d'une solution aqueuse d'une base comme l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, etc. après décomposition préalable du mélange réactionnel par l'eau, le chlorure d'ammonium, etc. L'application du procédé ci-dessus convertit la 3-pyrrolidinyl-énamine de 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-4-androstèn-3,17 dione en 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$  - diméthyl-19-nor-17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

De même, le remplacement de la 7 $\alpha$ -méthyl-testostérone (I) dans le procédé A, stades 1 à 6, par une 17 $\alpha$ -alcoyl(inf.)-7 $\alpha$ -méthyltestostérone donne les 17 $\alpha$ -alcoyl(inf.)-7 $\alpha$ -méthyl-19-nortestostérones.

#### Procédé B

Formules I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  IV  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  VIII  $\rightarrow$  IX  $\rightarrow$  X  $\rightarrow$  XI  $\rightarrow$  XII  $\rightarrow$  XIII  $\rightarrow$  XVI du schéma

de circulation précédent.

(1), (2), (3), (4). On prépare les 17-acylates de 7 $\alpha$ -méthyl - 17 $\beta$ ,19 - dihydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (V) à partir de la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (I), comme il est décrit dans les quatre premiers stades du procédé A précédent.

(5) Dans le stade suivant du procédé, on hydrolyse le groupe 17-acylate d'un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl - 17 $\beta$ ,19 - dihydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (V), produit comme dans le paragraphe immédiatement précédent, par exemple par chauffage du composé (V), (par exemple au reflux) dans une solution pratiquement exempte d'oxygène d'un alcanol inférieur (par exemple du méthanol absolu), contenant un acide fort (par exemple de l'acide chlorhydrique), ce qui donne la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstèn-3-one (VIII).

(6) Le sixième stade du procédé comprend l'oxydation des fonctions 17 $\beta$ - et 19-hydroxy du

composé de formule VIII, par exemple au moyen d'acide chromique ce qui donne l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3,17-dioxo-4-androstèn-19-oïque (IX).

(7) Dans ce stade l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3,17-dioxo-4-androstèn-19-oïque (IX) est décarboxylé, par exemple par traitement au moyen d'une base azotée tertiaire (par exemple la pyridine) à une température modérée (par exemple 50 °C), ce qui donne la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrèn-3,17-dione (X).

(8) Le huitième stade du procédé fournit la cétilisation en position 3 de la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrèn-3,17-dione (X), par exemple par traitement de celle-ci au moyen d'un alcanol inférieur (par exemple le méthanol) contenant un acide organique faible (par exemple l'acide malonique) sensiblement à la température ambiante (par exemple 20 à 25 °C), ce qui donne un 3-dialcoylacétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrèn-3,17-dione (XI).

(9) Dans ce stade, on effectue la conversion des composés de formule XI en composés de formule XII dans laquelle R représente un radical alcynyle, haloalcynyle, alcényle ou alcoyle, en appliquant essentiellement les procédés décrits dans les stades 7(b), (c) et (d) du procédé A précédent; les seules différences sont ici que les matières premières et les produits sont les 3-dialcoylacétals des 5(10)-oestrèn-3-ones au lieu des 4-oestrèn-3-ones comme dans 7(b), (c) et (d).

(10) Le dixième stade du procédé est l'hydrolyse d'un 3-dialcoylacétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII), par exemple par traitement dans une solution pratiquement exempte d'oxygène, d'une cétone (par exemple l'acétone), contenant un acide fort (par exemple l'acide chlorhydrique), à température modérée (ambiante), ce qui donne la 7 $\alpha$ -méthyl-19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - alcynyl(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl)-4-androstèn-3-one (XVI).

(11) Au lieu de convertir directement un 3-diméthyl-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII) en 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl(haloalcynyl-alcényl- ou alcoyl)-4-androstèn-3-one (XVI), on peut hydrolyser un composé de formule XII, par exemple par traitement au moyen d'une cétone (comme l'acétone), contenant une solution aqueuse d'un acide faible (comme l'acide malonique) à la température ambiante, ce qui donne la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XIII).

(12) Le réarrangement d'une 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XIII) [produit comme dans le stade immédiatement précédent], par exemple par traitement dans une solution aqueuse d'un alcanol inférieur (comme le méthanol), contenant un acide fort (comme l'acide chlorhydrique), à la température ambiante, donne la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -

hydroxy-17 $\alpha$ -alcynyl-(haloalcynyl-, alcényl- ou alcoyl-)4-androstèn-3-one (XVI) correspondante.

### Procédé C

Formules I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  IV  $\rightarrow$  V  $\rightarrow$  VI  $\rightarrow$  XIV  $\rightarrow$  XV  $\rightarrow$  XI  $\rightarrow$  XII  $\rightarrow$  XIII  $\rightarrow$  XVI du

schéma de circulation ci-dessus.

(1), (2), (3), (4), (5). Les 17-acylates de l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-19-oïque (VI) se préparent à partir de la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (1), comme il est décrit dans les cinq premiers stades du procédé A ci-dessus.

(6) Dans ce stade du procédé, on décarboxyle un 17-acylate d'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-19-oïque (VI), par exemple par traitement au moyen d'une base azotée tertiaire (comme la pyridine), à température modérée (par exemple 50 °C), ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-œstrèn-3-one (XIV).

(7) Le septième stade du procédé comprend la dialcoylcétylisation d'un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-œstrèn-3-one (XIV), par exemple par traitement au sein d'une solution alcanolique inférieure (par exemple du méthanol), contenant un acide organique faible (par exemple de l'acide malonique), pratiquement à la température ambiante (20-25 °C), ce qui donne le 17-acylate-3-dialcoyl-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-œstrèn-3-one correspondant (XV).

(8) Dans ce stade, on hydrolyse un 17-acylate-3-dialcoyl-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-œstrèn-3-one, par exemple au moyen d'une base (comme le carbonate de potassium) en solution, dans un alcanol inférieur (par exemple du méthanol), à la température ambiante, ce qui donne le composé 17 $\beta$ -hydroxy correspondant; l'oxydation du groupe 17 $\beta$ -hydroxyle d'un 3-dialcoyl-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-œstrèn-3-one ainsi produit, par exemple au moyen d'un agent oxydant (par exemple du bichromate de sodium dans l'acide acétique) à basse température (par exemple 0 °C), donne le 3-dialcoylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione correspondant (XI).

(9), (10), (11), (12). Ces stades sont identiques à ceux portant les mêmes chiffres dans le procédé B précédent.

Le remplacement par un dérivé 17-alcoyle de (VI), préparé comme décrit dans le procédé A dans le stade 6, procédé C, donne un dérivé 17 $\alpha$ -alcoyle inférieur de (XIV).

On peut faire la synthèse de composés 7 $\alpha$ -méthyle physiologiquement actifs, en plus de ceux préparés dans les procédés A, B et C ci-dessus, comme il est décrit ci-après, à partir de la matière première stéroïde de formule I, par la succession de réactions :

Formule I  $\rightarrow$  II  $\rightarrow$  III  $\rightarrow$  XVII  $\rightarrow$  XVIII  $\rightarrow$  XIX  $\rightarrow$  XX du schéma de circulation précédemment donné.

(1), (2) On prépare les 17-acylates de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstèn-3-one (III) à partir de la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (I), comme il est décrit dans les deux premiers stades du procédé A ci-dessus.

(3) Dans ce stade du procédé, on soumet à l'hydrogénation un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one (III) en position 4 (5), par exemple dans une solution alcanolique (par exemple d'alcool éthylique à 95 %) en présence d'un catalyseur (par exemple palladium sur charbon de bois) ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$ -androstan-3-one (XVII).

(4) Le quatrième stade implique la 6 $\beta$ ,19-époxydation d'un 6 $\beta$ -hydroxyde de formule XVII, à savoir par réaction catalysée (par exemple par l'iode), au sein d'un solvant inerte comme le cyclohexane, au moyen de tétracétate de plomb, à la température de reflux, suivie de traitement à l'aide de zinc en poudre et d'acide acétique, ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan-3-one (XVIII).

On peut également convertir un composé de formule XVII en 6 $\beta$ ,19-époxyde (XVIII), en formant d'abord son 3-alcoylène-cétal (par exemple par réaction avec un alcoylène-glycol en présence d'un catalyseur acide comme l'acide para-toluène-sulfonique) puis en effectuant la 6 $\beta$ ,19-époxydation comme dans le paragraphe immédiatement précédent, et en hydrolysant le groupe 3-alcoylène-cétal (par exemple à l'aide d'un acide comme l'acide acétique) à la température d'un bain de vapeur, ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan-3-one (XVIII).

(5) Dans ce stade du procédé, on procède à la bromuration d'un composé de formule (XVIII), en position 2 $\beta$ , par exemple par traitement au moyen de brome en solution acide (par exemple d'acide acétique), en présence d'un catalyseur acide comme l'acide paratoluène-sulfonique, ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -bromo-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan-3-one (XIX).

(6) Dans le sixième stade, on soumet à la débromuration un composé de formule (XIX), par exemple par traitement dans un solvant comme la diméthylformamide à l'aide de sels de métaux alcalins (par exemple du chlorure de lithium et (ou) du carbonate de lithium) en atmosphère essentiellement exempte d'oxygène, à la température de reflux, ce qui donne un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androst-1-èn-3-one (XX). L'hydrolyse du composé (XX) par traitement dans une solution hydroalcoolique contenant un acide minéral fournit la 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,9-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androst-1-èn-3-one (XXI).

Tous les composés couverts par les formules (II) à (XXI) peuvent être isolés de leurs mélanges réactionnels respectifs par les moyens classiques, par exemple, quand on utilise un solvant miscible à l'eau, on verse le mélange réactionnel dans de l'eau et on sépare le précipité résultant par filtration. Une purification supplémentaire du produit peut être effectuée par les procédés classiques, par exemple par chromatographie avec élution au moyen d'un solvant unique d'une colonne adsorbante, à l'aide d'un solvant approprié comme l'acétone, le méthanol, le méthanol dilué, l'éthanol, le chlorure d'éthylène, également par élution chromatographique progressive d'une colonne adsorbante au moyen d'un mélange solvant approprié par exemple au moyen de chlorure de méthylène-Skellysolve B (hexanes), acétone-Skellysolve B, etc.

Il est bien entendu que le présent brevet ne couvre pas les applications thérapeutiques des produits obtenus.

*Exemple 1.* — 3,17-diacétate de 7 $\alpha$ -méthyl-3,5-androstadiène-3,17 $\beta$ -diol (II).

On chauffe au reflux, sous atmosphère d'azote, pendant environ cinq heures, une solution de 10 g du composé connu, la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-3-one (I), de 1 g d'acide para-toluène-sulfonique et de 100 ml d'anhydride acétique dans 400 ml de toluène. On lave la solution à l'eau contenant un peu de pyridine, puis à plusieurs reprises à l'eau, on déshydrate sur sulfate de magnésium, on filtre et on chasse le solvant ce qui donne le 3,17-diacétate de 7 $\alpha$ -méthyl-3,17 $\beta$ -dihydroxy-3,5-androstadiène-3,17 $\beta$ -diol (II). On sèche soigneusement le produit sous vide poussé pour éliminer les dernières traces d'anhydride acétique.

Selon le procédé de l'exemple 1, mais en remplaçant l'anhydride acétique par d'autres anhydrides tels que les suivants : propionique, butyrique, valérique, hexanoïque, laurique, triméthylacétique, isobutyrique, isovalérique, t-butylacétique,  $\beta$ -cyclopentyl-propionique, cyclohexylacétique, benzoïque, phénylacétique,  $\beta$ -phénylpropionique, ortho-, méta- ou para-toluique, undécylénique, propiolique, cinnamique, trifluoroacétique, chloroacétique et furoïque, etc, on obtient les 3,17-diacétates correspondants du 7 $\alpha$ -méthyl-3,5-androstadiène-3,17 $\beta$ -diol (II).

*Exemple 2.* — 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one (IV).

On dissout le produit de l'exemple 1, le 3,17-diacétate de 7 $\alpha$ -méthyl-3,5-androstadiène-3,17 $\beta$ -diol dans 240 ml de chloroforme refroidi au bain de glace et additionné de 83 ml d'acide perchlorique 0,8 N en solution dans de l'éther. On laisse fondre la glace du bain. Au bout de seize heures environ, on lave la solution à l'eau, au moyen d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis on déshydrate, on filtre et on concentre

à siccité. On chromatographie le résidu sur une colonne de 300 g d'alumine et on fait recristalliser au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, puis de méthanol aqueux, ce qui donne 4,55 g de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one (III), point de fusion 195-197 °C. Un échantillon pour analyse a un point de fusion de 194-196 °C  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ , 237 m $\mu$  ( $\epsilon = 14.150$ ),  $[\alpha]_D = +28^\circ$  (chloroforme).

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>.

Calculé (%) :

C : 73,30; H : 8,95.

Trouvé (%) :

C : 72,89; H : 9,13.

Selon le procédé d'hydrolyse de l'exemple 34 ci-après, mais en remplaçant par le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one, on obtient le 17-alcool libre correspondant.

*Exemple 3.* — 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-6 $\alpha$ ,19-époxy-4-androstène-3-one (IV).

On irradie par la lumière ultraviolette en refroidissant intérieurement au moyen d'un doigt froid, une solution de 1 g de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one (III), [préparé comme dans l'exemple 2], de 5 g de tétracétate de plomb et de 1 ml de pyridine dans 250 ml de benzène. Au bout de deux heures un quart on filtre le mélange réactionnel et on lave le filtrat à l'eau, au moyen d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau, on déshydrate et on chasse le solvant. On chromatographie le résidu sur une colonne de 200 g de Florisil (silicate de magnésium synthétique) avec gradient d'élution de 5 litres de Skellysolve B et 5 litres d'acétone 10 %-Skellysolve B. On fait recristalliser le produit (IV) deux fois au sein du mélange d'acétone Skellysolve B, ce qui donne le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-6 $\beta$ ,19-époxy-4-androstène-3-one (IV) fondant à 176-180 °C  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ , 239 m $\mu$  ( $\epsilon = 12.350$ ). Les spectres d'absorption des infrarouges et de résonance magnétique nucléaire sont en accord avec la structure proposée.

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>.

Calculé (%) :

C : 73,71; H : 8,44.

Trouvé (%) :

C : 73,37; H : 8,06.

Selon le procédé d'hydrolyse de l'exemple 34 ci-après, mais en remplaçant par le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-3-one (IV), on obtient le 17-alcool libre correspondant.

*Exemple 4.* — 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstène-3-one (V).

On lave à plusieurs reprises 2,5 g de zinc en poudre au moyen du mélange d'acide acétique et d'eau 1/1 puis à plusieurs reprises à l'aide d'acide acétique cristallisable. On doit veiller à ce que le



zinc soit très mouillé en tout temps. On ajoute au zinc activé 100 mg de 17-acétate de 7 $\alpha$  - méthyl-17 $\beta$  - hydroxy - 6 $\beta$ , 19 - époxy - 4 - androstèn-3-one (IV), préparé comme dans l'exemple 3, dans 2 ml d'acide acétique. On agite le mélange et on le chauffe au bain-marie bouillant pendant quinze minutes. On sépare par filtration l'excès de zinc et on le lave à l'acide acétique. On concentre le filtrat à environ 3 ml, au moyen d'un évaporateur rotatif, on l'étend d'éther, on le lave à l'eau, à l'aide d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau et on déshydrate. On chasse le solvant pour obtenir un résidu. On dissout le résidu dans du chlorure de méthylène et on chromatographie la solution sur une colonne de 100 g de Florisil. On soumet la colonne à un gradient d'élution de 3 litres à 5 % d'acétone-Skellysolve B et 3 litres à 20 % d'acétone-Skellysolve B. On fait recristalliser le produit (V) au sein du mélange d'acétone-Skellysolve B, ce qui donne 50 mg de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl - 17 $\beta$ , 19 - dihydroxy - 4 - androstèn-3-one (V), fondant à 158-159 °C  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ . 244 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 14 800). Les spectres des infrarouges et de résonance magnétique nucléaire sont en accord avec la structure proposée.

*Exemple 5.* — 17-acétate d'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 19 - oïque (VI).

A une solution de 200 mg de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ , 19 - dihydroxy - 4 - androstèn - 3 one (V), préparée comme dans l'exemple 4, dans 15 ml d'acétone, agitée et refroidie au bain de glace, on ajoute goutte à goutte 8 ml d'une solution d'acide chromique (préparée à partir de 27 g de trioxyde chromique et de 23 ml d'acide sulfurique concentré et étendue à 100 ml à l'aide d'eau). Au bout d'une heure, on détruit l'excès d'acide chromique par addition de 2 ml d'alcool isopropylique. On ajoute de l'eau et on extrait le produit au moyen de trois portions d'éther. On lave les extraits à l'eau et on les déshydrate. L'élimination du solvant donne un résidu de 17 - acétate d'acide 7 $\alpha$  - méthyl - 3 - oxo - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 19 - oïque (VI). On peut éventuellement purifier ultérieurement le résidu par cristallisation ou distribution en contre-courant.

*Exemple 6.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (VII).

On dissout le résidu obtenu à l'exemple 5, le 17-acétate d'acide 7 $\alpha$  - méthyl - 3 - oxo - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 19-oïque (VI), dans une solution de 0,3 ml d'acide chlorhydrique dans 5 ml de méthanol purgé à l'aide d'azote. On chauffe la solution au reflux sous azote pendant une demi-heure. On étend la solution à l'aide de chlorure de méthylène, on la lave à l'eau, au moyen d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau puis on déshydrate. On verse la

solution sur une colonne de 80 g de Florisil et on procède à l'élution par gradients entre 3 litres de 5 % acétone-Skellysolve B et 3 litres de 15 % acétone-Skellysolve B. On fait recristalliser le produit au sein du mélange d'acétone-Skellysolve B, ce qui donne 65 mg de 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17- $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one (VII), fondant à 144-147 °C  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc}}$ . 241 m $\mu$  ( $\epsilon$  = 17 000). Les spectres des infrarouges et de résonance magnétique nucléaire confirment la structure attendue.

*Exemple 7.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$ , 19 - dihydroxy-4-androstèn-3-one (VIII).

On purge, à l'aide d'azote, une solution de 1 g de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstène-3-one (V) (préparée comme à l'exemple 4) dans 100 ml de méthanol absolu contenant 2 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on chauffe au reflux pendant deux heures environ. On suit facilement le cours de la réaction par chromatographie en couche mince. On concentre la solution et on l'extrait à l'aide de chlorure de méthylène, on lave à l'eau, à l'aide d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau et on chasse le solvant. On peut utiliser le résidu brut obtenu de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ ,19-dihydroxy-4-androstène 3-one (VIII) dans l'exemple 8 sans purification ou purifié par chromatographie sur Florisil ou d'autres adsorbants et (ou) par cristallisation.

*Exemple 8.* — Acide 7 $\alpha$ -méthyl-3,17-dioxo-4-androstèn-19-oïque (IX).

On prépare une solution de 10 g de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ , 19 $\beta$ -dihydroxy-4-androstène-3-one (VIII) (préparée comme à l'exemple 7) dans un litre d'acétone, et on ajoute goutte à goutte 40 ml d'une solution d'acide chromique (préparée à partir de 27 g de trioxyde de chrome et de 23 ml d'acide sulfurique concentré, avec dilution avec de l'eau à 100 ml), à 10 °C, en agitant. Au bout de trente minutes, on détruit l'excès d'acide chromique par addition goutte à goutte d'isopropanol. On concentre le mélange réactionnel à environ 200 ml à l'aide d'un évaporateur rotatif à une température inférieure à la température ambiante, on étend d'eau et on extrait au moyen de chlorure de méthylène. On lave l'extrait à l'aide d'une solution de sulfate d'ammonium à 30 % environ, on déshydrate sur sulfate de sodium, on filtre et on concentre à siccité sous vide. On fait recristalliser le résidu d'acide 7 $\alpha$  - méthyl - 3,17 - dioxo - 4 - androstèn - 19 - oïque (IX) au sein d'éther du mélange acétone-Skellysolve B.

*Exemple 9.* — 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œsttrèn-3,17-dione (X).

On agite à 50 °C pendant une heure, un mélange de 10 g d'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3,17-dioxo-4-androstèn-19-oïque (IX) (préparé comme à l'exemple 8) et 10 ml de pyridine à 50 °C, puis on concentre à l'aide



d'un évaporateur rotatif à environ 40 °C. On purifie le résidu obtenu par recristallisation au sein du mélange acétone-Skellysolve B (ou par chromatographie sur Florisil), ce qui donne la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (X).

*Exemple 10.* — 3-diméthylcétal de la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI).

A une solution de 5 g d'acide malonique dans 150 ml de méthanol, on ajoute en agitant 10 g de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (X), (préparée comme à l'exemple 9), à 20-25 °C. Après avoir conservé le mélange réactionnel à cette température pendant environ six à huit heures (en suivant le cours de la réaction par chromatographie en couche mince), on le verse dans de l'eau glacée, on sature de bicarbonate de sodium, puis on extrait au moyen d'éther. On lave l'extrait au moyen d'une solution de bicarbonate de sodium, on filtre et on chasse le solvant par évaporation. On fait recristalliser le produit (XI) au sein de mélanges d'acétone-hexanes ou on le soumet à la chromatographie sur Florisil; on obtient le 3-diméthylcétal de la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI).

Selon le procédé de l'exemple 10 mais en remplaçant le méthanol par les alcanols suivants : (1) l'éthanol, (2) le n-propanol et (3) le n-butanol, on obtient respectivement : (1) le 3-diéthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI), (2) le 3-di-n-propylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI) et (3) le 3-di-n-butylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI).

*Exemple 11.* — 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

On dissout une solution de 4 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XI) (préparée comme à l'exemple 10) dans 300 ml d'éther et 20 ml de toluène, on refroidit à 0°C et on fait barboter de l'acétylène dans la solution. On ajoute goutte à goutte une solution de 60 ml de t-amylate de sodium dans un mélange de toluène et d'alcool amylique tertiaire. On conserve la solution à 0 °C en faisant barboter de l'acétylène pendant environ quinze heures, puis on la verse dans une solution de chlorure d'ammonium conservée à -5 °C et on extrait à l'éther. On lave l'extrait étheré au moyen d'une solution froide de chlorure d'ammonium et on déshydrate. On chasse le solvant et on fait recristalliser le résidu au sein d'éther ou d'un mélange d'éther et d'hexane (ou on purifie sur Florisil) : on obtient le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

Selon le procédé de l'exemple 11, mais en remplaçant l'acétylène par (1) le méthylacétylène, (2) le chloroacétylène et (3) le trifluorométhylacétylène, on obtient respectivement :

(1) Le diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

(2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -chloroéthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII) et

(3) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluorométhyléthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII)

*Exemple 12.* — 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

On centrifuge une suspension d'acétylure de sodium (à 20 % dans le xylène) et on met en suspension à l'aide de 10 ml de diméthylsulfoxyde. On mélange avec l'acétylure de sodium un mélange de 2 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-œstrèn-3,17-dione (XII) [obtenu comme à l'exemple 10] dans 10 ml de diméthylsulfoxyde. Après avoir conservé le mélange à la température ambiante pendant environ une demi-heure, on le laisse au repos pendant seize heures. On ajoute de l'eau au mélange et on extrait le produit à l'éther. On lave les extraits au moyen d'acide étendu, de bicarbonate de sodium et d'eau et on chasse le solvant ce qui donne un résidu huileux. On chromatographie le résidu sur alumine neutre; la recristallisation du produit brut donne le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII) pur.

Selon le procédé de l'exemple 12, mais en remplaçant l'acétylure de sodium par les acétylures suivants : (1) le méthylacétylure de sodium, (2) le chloroacétylure de sodium et (3) le trifluorométhylacétylure de sodium, on obtient respectivement :

(1) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-5(10)-œstrèn-3-one (XII);

(2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -chloroéthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII) et

(3) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluorométhyléthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII)

*Exemple 13.* — 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

On réduit, sous la pression atmosphérique, à l'aide d'hydrogène un catalyseur comprenant une suspension de 100 g de palladium à 1 % sur charbon de bois dans 30 ml de dioxane (purifié par passage dans une colonne d'alumine neutre). On injecte dans le ballon de réaction à travers un bouchon de caoutchouc, une solution de 0,4 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII) [préparée comme aux exemples 11 et 12] dans 5 ml de dioxane. On poursuit l'hydrogénation jusqu'à ce que 2 moles d'hydrogène (66,5 ml) d'hydrogène aient été consommées, sous la pression atmosphérique. On élimine le catalyseur par filtration, et on concentre le filtrat à siccité en évaporateur rotatif. On chromatographie le résidu sur une colonne de 125 g de Florisil. La matière obtenue par élution est recristallisée au sein de méthanol aqueux ce qui donne le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-5(10)-œstrèn-3-one (XII).

Selon le procédé de l'exemple 13, mais en remplaçant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) par les matières premières représentatives suivantes :

- (1) 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII) et le
- (2) 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluorométhyléthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) on obtient respectivement :

(1) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII) et

(2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3,3,3-trifluoropropyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

*Exemple 14.* — 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -vinyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

On réduit un catalyseur formé d'une suspension de 100 g de palladium à 1 % sur charbon de bois dans 30 ml de pyridine sous la pression atmosphérique au moyen d'hydrogène. On introduit dans le ballon de réaction une solution de 0,4 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) (préparée comme aux exemples 11 et 12) dans 5 ml de pyridine. On poursuit l'hydrogénation jusqu'à ce qu'une mole d'hydrogène (33,25 ml) ait été consommée, sous la pression atmosphérique. On élimine le catalyseur par filtration et l'on concentre le filtrat à siccité dans un évaporateur rotatif. On chromatographie le résidu sur une colonne de 125 g de Florisil. On fait recristalliser la matière obtenue par élution au sein de méthanol aqueux ce qui donne le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -vinyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

Selon le procédé de l'exemple 14, mais en remplaçant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII), par les matières premières représentatives suivantes :

- (1) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII) et
- (2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluorométhyléthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) on obtient respectivement :

(1) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII) et

(2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(3,3,3-trifluoro-1-propényl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

*Exemple 15.* — 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diméthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

On chauffe au reflux pendant environ dix-huit heures une solution de 2 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-androstèn-3,17-dione (XII) (préparée comme à l'exemple 10) et 100 ml de bromure de méthylmagnésium 2 N, dans un mélange en volumes égaux de benzène et de tétrahydrofurane. On évapore la majeure partie du solvant avec un courant d'azote. On verse le concentré dans de l'eau glacée, on acidifie au moyen d'acide chlorhydrique étendu

et on extrait immédiatement à l'éther. On lave l'extrait à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium, d'eau, puis on déshydrate et on chasse le solvant. On le chromatographie sur une colonne de 150 g d'alumine neutre. On obtient en premier par élution de la matière première qui n'a pas réagi (XII). L'élution donne ensuite le produit désiré, qu'on fait cristalliser au sein d'acétone aqueuse ce qui donne le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diméthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

Selon le procédé de l'exemple 15, mais en remplaçant le bromure de méthylmagnésium par les réactifs de Grignard suivants :

- (1) Bromure (ou chlorure) d'éthyl-magnésium;
- (2) Bromure (ou chlorure) de n-propylmagnésium;

(3) Bromure (ou chlorure) d'iso-propyl-magnésium;

et (4) bromure (ou chlorure) de n-butylmagnésium, on obtient respectivement :

(1) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -éthyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one (XII);

(2) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -n-propyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one (XII);

(3) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -isopropyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one et

(4) Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\alpha$ -n-butyl-17 $\beta$ -hydroxy-5(10)-oestrèn-3-one (XII).

*Exemple 16.* — 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XIII).

A une solution de 1 g de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) préparée comme aux exemples 11 et 12, dans 20 ml d'acétone, on ajoute une solution de 0,4 g d'acide malonique dans 6 ml d'eau et 20 ml d'acétone. Au bout de trois à cinq heures environ à la température ambiante, on ajoute de l'éther; on lave l'extrait éthéré à l'eau, à l'aide d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, de nouveau à l'eau et on déshydrate sur sulfate de sodium. On chasse le solvant et on obtient en résidu le produit (XIII). On le fait recristalliser au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, ou bien on le purifie par chromatographie sur une colonne de Florisil suivie de recristallisation au sein du mélange d'acétone-Skellysolve B, jusqu'à ce que la 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one, produit (XIII) atteigne un point de fusion de 157-162 °C.

Selon le procédé de l'exemple 16, mais en remplaçant le 3-méthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) par les matières premières représentatives suivantes :

(1) le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -(1-propynyl)-5(10)-oestrèn-3-one (XII),

(2) le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -chloroéthynyl-5(10)-oestrèn-3-one (XII) et

(3) le 3 - diméthylcétal  $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - trifluorométhyléthynyl - 5(10) - oestrène - 3 - one (XII) on obtient respectivement les composés :

(1) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1-propényl)-5(10)-oestrène - 3 - one (XIII),

(2) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - chloroéthynyl - 5(10) - oestrène-3-one (XIII) et

(3) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - trifluorométhyléthynyl-5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

*Exemple 17.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - éthyl-5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

Selon le procédé de l'exemple 16, mais en remplaçant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyl-5(10) - oestrène - 3 - one (XII) (préparé comme à l'exemple 13), comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - éthyl - 5(10) - oestrène - 3-one (XIII).

*Exemple 18.* — 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

Selon le procédé de l'exemple 16, mais en substituant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl-17 $\beta$  - hydroxy-5(10) - oestrène - 3 - one (XII) (préparé comme à l'exemple 17) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

*Exemple 19.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - vinyl - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

Selon le procédé de l'exemple 16, mais en substituant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5(10) - oestrène-3-one (XII) (préparé comme à l'exemple 14) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - vinyl-5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

Selon le procédé de l'exemple 19, mais en substituant au 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5(10) - oestrène-3-one, les matières représentatives suivantes :

(1) 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$  (1 - propényl)-5(10) - oestrène - 3 - one (XII) et

(2) 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - chloroéthényl - 5(10) - oestrène-3-one (XII),

on obtient respectivement les composés :

(1) le 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  (1 - propényl) - 5(10) - oestrène-3-one (XIII) et

(2) le 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - chloroéthényl - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII).

*Exemple 20.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthynyl - 4 - androstène-3-one (XVI).

On ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique 2N à une solution de 0,3 g de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - éthynyl - 5(10) - oestrène-3 - one(XIII) (préparée comme à l'exemple 13), dans 5 ml de méthanol et 1 ml d'eau. Au bout de dix-huit heures environ d'agitation, ou quand la réaction est complète, ce qu'on détermine par chromatographie en couche mince, on dilue le mélange réactionnel à l'aide

d'eau et on extrait au moyen de chlorure de méthylène. On lave l'extrait au moyen d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, à l'eau, on déshydrate sur sulfate de magnésium, on chasse le solvant par évaporation, et on fait cristalliser le résidu au sein d'un mélange d'acétone Shellysolve B, ce qui donne la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - éthynyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI); fondant de 196 à 199 °C.

Selon le procédé de l'exemple 20, mais en remplaçant la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthynyl - 5(10) - 3 - one (XIII), par les matières premières représentatives suivantes :

(1) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  (1 - propényl) - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII),

(2) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - chloroéthynyl - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII) et

(3) 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - trifluorométhyléthynyl - 5(10) - oestrène - 3 - one (XIII), on obtient respectivement les composés suivants :

(1) 7 $\alpha$  - méthyl - 19-nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1 - propényl) - 4-androstène-3-one (XVI),

(2) 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - chloroéthynyl - 4 - androstène-3-one (XVI) et

(3) 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\alpha$  - trifluorométhyléthynyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

*Exemple 21.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyl - 4 - androstène-3-one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 20, mais en substituant la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyl-5(10) - oestrène - 3 - one (XIII) (préparée comme à l'exemple 17) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

*Exemple 22.* — 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 20, mais en substituant la 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - œstrène - 3 - one (XIII) [préparé comme à l'exemple 18] comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$  - diméthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

*Exemple 23.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 20, mais en substituant la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5(10) - œstrène - 3 - one (XIII) [préparée comme à l'exemple 19] comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 23, mais en substituant à la 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5(10) - œstrène - 3 - one (XIII) les matières premières représentatives suivantes :

1<sup>o</sup> 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  (1 - propényl) - 5(10) - œstrène - 3 - one (XIII) et

2<sup>o</sup> 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (3, 3, 3

trifluoro - 1 - propényl) - 5(10) - œstrèn - 3 - one (XIII).

On obtient respectivement :

1° La 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1 - propényl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI); et

2° La 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (3, 3, 3 - trifluoro - 1 - propényl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

*Exemple 24.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

On purge au moyen d'azote une solution de 0,3 g de 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyryl - 5(10) - androstèn - 3 - one (XII) [préparée comme aux exemples 11 et 12] dans 5 ml d'acétone et on ajoute 0,5 ml d'acide chlorhydrique 2N. Au bout de dix-huit heures environ, on neutralise l'acide au moyen d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait le mélange à l'aide de chlorure de méthylène. On lave l'extrait à l'eau, on le déshydrate sur sulfate de magnésium, on chasse le solvant, et on fait cristalliser le résidu au sein du mélange d'acétone-Skellysolve B, ce qui donne la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI), point de fusion 196-199 °C.

Selon le procédé de l'exemple 24, mais en substituant au 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyryl - 5(10) - œstrèn - 3 - one (XII) les matières premières représentatives suivantes :

1. Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$  (1-propényl)-5 (10)-œstrèn-3-one (XII);

2. Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -chloroéthynyl-5 (10)-œstrèn-3-one (XII) et

3. Le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluorométhyléthynyl-5 (10)-œstrèn-3-one (XII), on obtient respectivement les composés :

1. La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$  (1-propényl)-4-androstèn-3-one (XVI);

2. La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -chloro-éthynyl-4-androstèn-3-one (XVI) et

3. La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -trifluoro-méthyléthynyl-4-androstène-3-one (XVI).

*Exemple 25.* — 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-4-androstène-3-one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 24, mais en substituant le 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-5 (10)-œstrèn-3-one (XII) préparé comme dans l'exemple 13) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-4-androstèn-3-one (XVI).

*Exemple 26.* — 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diméthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-3-one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 24, mais en substituant le 3-diméthylcétal 7 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -diméthyl-5 (10)-œstrèn-3-one (XII) (préparé comme dans l'exemple 15) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$ ,

17 $\alpha$ -diméthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

*Exemple 27.* — 7 $\alpha$ -méthyl - 19 nor - 17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstène - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 24, mais en substituant le 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5 (10) - œstrèn - 3 - one (XII) (préparé comme à l'exemple 14) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 27, mais en remplaçant le 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 5 (10) - œstrèn - 3 - one (XII) par les matières premières représentatives suivantes :

1. 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1 - propényl) - 5 (10) - œstrèn - 3 - one (XII) et

2. 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (3, 3, 3 - trifluoro - 1 - propényl) - 5 (10) - œstrèn - 3 - one (XII) on obtient respectivement les composés :

1. 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  (1 - propényl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI) et

2. 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (3, 3, 3 - tri - fluoro - 1 - propényl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

*Exemple 28.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4 - androstèn - 3, 17 - dione .

On ajoute à une solution de 10 g de bichromate de sodium dihydraté dans 200 ml d'acide acétique, 20 g de 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 3 - one (VII) (préparé comme à l'exemple 6) avec agitation et refroidissement dans un bain d'eau froide. On laisse le mélange réactionnel reposer pendant plusieurs heures puis on le verse dans environ 1 litre d'eau. On isole le précipité ainsi formé par filtration, on le lave à l'eau et on le déshydrate. On fait recristalliser la matière ainsi obtenue au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B. On obtient ainsi la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4 - androstèn - 3,17 - dione sous forme d'un solide cristallin.

*Exemple 29.* — 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

A. 3 - pyrrolidyl - énamine de la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4 - androstèn - 3,17 - dione.

On ajoute à une solution de 15,6 g de 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 4 - androstèn - 3,17 - dione dans un minimum de méthanol bouillant, 10 ml de pyrrolidine, sous atmosphère d'azote. On refroidit le mélange et on isole par filtration le solide qui se sépare, on le lave à l'aide d'une nouvelle portion de méthanol et d'éther et on le déshydrate pendant environ quinze minutes à 60 °C. On obtient ainsi la 3 - pyrrolidyl - énamine de la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor -

4 - androstèn - 3,17 - dione sous forme d'un solide cristallin.

B. 7  $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17  $\beta$  - hydroxy - 17  $\alpha$  - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

Pendant que la 3 - émanine préparée comme dans la partie A ci-dessus est en cours de déshydratation, on centrifuge 25 ml d'une suspension (0,2 g/ml) d'acétyleure de sodium dans le xylène. On met en suspension le solide ainsi isolé dans 160 ml de diméthyl sulfoxyde redistillé. On ajoute à cette suspension une suspension de la totalité de l'énamine précédente dans 100 ml de diméthyl sulfoxyde. On agite le mélange réactionnel sous atmosphère d'azote pendant trois heures, après quoi on ajoute 30 ml d'eau et 50 ml de méthanol. On chauffe le mélange ainsi obtenu à 50-60 °C pendant une heure, puis on agite pendant seize heures environ à la température ambiante. On étend alors d'eau le mélange réactionnel et on l'extrait à l'aide de trois portions de 100 ml de chlorure de méthylène. On mélange les extraits de chlorure de méthylène, on les lave à l'aide d'acide chlorhydrique étendu, puis à l'eau, et on évapore à siccité. On mélange les liqueurs aqueuses de lavage provenant de l'extraction précédente et on alcalinise par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium. On extrait à plusieurs reprises la solution ainsi obtenue au moyen de chlorure de méthylène et on lave ces extraits combinés successivement à l'aide d'acide chlorhydrique étendu, de carbonate de sodium étendu et d'eau avant de déshydrater sur sulfate de sodium anhydre. On filtre la solution déshydratée et on évapore le filtrat à siccité. On traite une solution acétonique de la matière à l'aide d'un mélange de charbon de bois décolorant (« Darco »), de terre de diatomées (« Celite ») et de silicate de magnésium (« Florisil »). On filtre le mélange et on évapore le filtrat à siccité. On fait recrystalliser le résidu au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B. On obtient ainsi la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-4-androstèn-3-one (XVI) sous forme d'un solide cristallin.

Selon le procédé de l'exemple 29, mais en remplaçant l'acétyleure de sodium par les acétyleures suivants : (1) le méthylaéctyleure de sodium et (2) le bromoacétyleure de sodium, on obtient respectivement :

(1) La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ (1-propényl)-4-androstèn-3-one (XVI) et

(2) La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -bromoéthynyl-4-androstèn-3-one (XVI).

*Exemple 30.* — 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthyl-4-androstèn-3-one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 13, mais en substituant la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-4-androstèn-3-one (XVI) [préparée comme à l'exemple 29] comme matière première, on obtient la

7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - éthyl - 4 - androstèn-3-one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 30, mais en substituant à la 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl-4-androstèn-3-one (XVI) les matières premières représentatives ci-après :

1<sup>o</sup> 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - propynyl-4-androstèn-3-one (XVI) et

2<sup>o</sup> 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - trifluorométhyl - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI),

on obtient respectivement :

1<sup>o</sup> La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -propyl-4-androstèn-3-one (XVI) et

2<sup>o</sup> La 7 $\alpha$ -méthyl-19-nor-17 $\beta$ -hydroxy-17 $\alpha$ -3',3'-trifluoropropyl-4-androstèn-3-one (XVI).

*Exemple 31.* — 7  $\alpha$  . méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 14, mais en substituant la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$ -éthynyl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI) (préparée comme à l'exemple 29) comme matière première, on obtient la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy-17 $\alpha$  - vinyl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI).

Selon le procédé de l'exemple 31, mais en substituant à la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$ -éthynyl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI) les matières premières représentatives suivantes :

(1) la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1 - propynyl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI);

(2) la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - trifluorométhyl - éthyryl - 4 - androstèn - 3 - one (XVI), on obtient respectivement :

(1) La 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (1 - propényl) - 4 - androstèn - 3 - one (XVI) et

(2) la 7 $\alpha$  - méthyl - 19 - nor - 17 $\beta$  - hydroxy - 17 $\alpha$  - (3', 3', 3 - trifluoro - 1 - propényl) - 4 - androstèn-3 - one (XVI).

*Exemple 32.* — 17 - acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrèn - 3 - one (XIV).

On agite à 50 °C, pendant une heure, un mélange de 10 g de 17 - acétate d'acide 7 $\alpha$  - méthyl - 3 - oxo-17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstèn - 19 - oïque (VI) (préparé comme dans l'exemple 5) et 10 ml de pyridine, puis on concentre à l'aide d'un évaporateur rotatif à environ 40 °C. On purifie le résidu obtenu en le triturant avec de l'éther et filtration. La recrystallisation au sein du mélange d'acétone-Skellysolve B (ou la chromatographie sur Florisil) donne le 17 - acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 (10) oestrèn - 3 - one (XIV).

*Exemple 33.* — 17 - acétate de 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrèn - 3 - one.

A une solution de 5 g d'acide malonique dans 150 ml de méthanol, on ajoute en agitant à 20-25 °C, 10 g de 17-acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrèn - 3 - one (XIV) (préparé comme

à l'exemple 32). Après avoir conservé le mélange réactionnel à cette température pendant environ six à huit heures (en suivant le cours de la réaction par chromatographie en couche mince), on le verse dans de l'eau glacée, on sature à l'aide d'une solution de bicarbonate de sodium et l'on extrait à l'éther. On lave l'extrait avec une solution de carbonate de sodium, on filtre et on chasse le solvant par évaporation. On fait recristalliser le produit (XV) au sein de mélanges acétone-hexane, ou on chromatographie sur Florisil, ce qui donne le 17-acétate de 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrèn - 3 - one (XV).

*Exemple 34.* — 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) oestrèn-3-one.

On mélange une solution préparée à partir de 1 g de 17 - acétate de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - oestrèn - 3 - one (XV) préparée comme à l'exemple 33) de 1 g de carbonate de potassium, de 100 ml de méthanol et de 15 ml d'eau, et on purge à l'aide d'azote. L'agitation sous azote est poursuivie pendant quatre heures environ à 25 °C. On neutralise alors la solution par addition d'acide acétique, et on distille sous vide pour éliminer le méthanol. On extrait le résidu avec 100 ml de chlorure de méthylène et on déshydrate l'extrait sur sulfate de sodium, ce qui donne une solution de 3-diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$  - hydroxy-5(10) - oestrèn - 3 - one qu'on débarrasse du solvant par évaporation et qu'on purifie éventuellement par recristallisation ou chromatographie sur Florisil.

*Exemple 35.* — 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 5(10) - oestrèn - 3,17-dione (XI).

A une solution de 2 g d'anhydride chromique dans 20 ml de pyridine, on ajoute 2 g de 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$  - méthyl - 17 $\beta$  - hydroxy - 5(10) - androstèn - 3 - one (préparé comme à l'exemple 34) en agitant et refroidissant. On laisse le mélange réactionnel reposer pendant environ vingt heures, puis on étend à l'aide d'un mélange en parties égales de benzène et d'éther. On filtre le mélange résultant sur un lit de « Celite » (terre de diatomées). On lave bien le lit filtrant à l'aide d'un mélange en parties égales d'éther et de benzène, puis à l'eau, enfin avec le mélange de solvants. On combine le filtrat et la couche organique des liqueurs de lavage, que l'on lave à plusieurs reprises à l'eau. Chacune des liqueurs aqueuses de lavage est soumise à une nouvelle extraction à l'aide d'un mélange en parties égales d'éther et de benzène. On déshydrate alors les couches organiques combinées et on évapore à siccité. On fait recristalliser la matière ainsi obtenue au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, ce qui donne le 3 - diméthylcétal de 7 $\alpha$ -méthyl-5(10) - oestrèn-3,17-dione (XI).

*Exemple 36.* — 17 - acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3-one (XVII).

On dissout 0,5 g du produit de l'exemple 2, le

17 - acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 6 $\beta$ , 17 $\beta$  - dihydroxy-4-androstèn-3-one (III) dans 50 ml d'alcool à 95 %, et on soumet à l'hydrogénation à l'aide de 0,1 g de catalyseur de palladium à 5 % sur charbon de bois dans une bombe de Parr. Après élimination du catalyseur par filtration, on évapore à siccité et on fait cristalliser le produit d'abord au sein d'éther, puis au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, ce qui donne le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$  - dihydroxy-5 $\beta$  - androstan-3-one (XVII), fondant à 182-184 °C. Les données pour la dispersion du pouvoir rotatoire optique confirment la configuration 5 $\beta$ -hydro, et la structure est confirmée par les spectres des infrarouges et des ultraviolets.

Selon le procédé d'hydrolyse de l'exemple 34, mais en remplaçant par le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy-5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVII), on obtient le 17-alcool libre correspondant.

*Exemple 37.* — 17 - acétate de 7 $\alpha$ -méthyl - 6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy - 5 $\beta$  - androstan-3-one (XVIII).

On chauffe au reflux, pendant 3 heures et demie, un mélange de 2 g de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVII) (préparé comme à l'exemple 36), de 2,68 g de carbonate de calcium, de 2,2 g d'iode et de 9 g de tétracétate de plomb (séché par lavage à l'éther suivi de chauffage dans une étuve à vide à 60 °C pendant une heure) dans 275 ml de cyclohexane, puis on refroidit et on filtre. On lave le filtrat à l'eau, on le déshydrate sur sulfate de magnésium et on le concentre à siccité. On dissout le résidu dans 200 ml d'éthanol absolu et on agite avec 5 g de zinc en poudre et 10 gouttes d'acide acétique. Au bout d'une heure et demie, on élimine le zinc par filtration, on étend d'eau le filtrat et on isole le produit au moyen d'éther. On le fait cristalliser au sein d'éther, ce qui donne 0,6 g de matière fondant à 160-178 °C. Le résidu de la liqueur-mère donne encore un essai de Beilstein positif et on l'agit à nouveau avec du zinc en poudre et de l'acide acétique.

On combine cette matière avec le produit brut et on chromatographie sur une colonne de Florisil. L'élution de la bande principale donne le produit désiré (XVIII). On le fait recristalliser au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, ce qui donne 0,8 g de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$  19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVIII), fondant à 187-188 °C. Les spectres des infrarouges et de résonance magnétique nucléaire confirment la structure proposée.

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>.

Calculé (%) :

C : 73,70; H : 8,95.

Trouvé (%) :

C : 73,26; H : 9,19.

Selon le procédé d'hydrolyse de l'exemple 34, mais en substituant par le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one



(XVIII), on obtient le 17-alcool libre correspondant.

*Exemple 38.* — 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan-3-one (XVIII).

(a) On agite et on chauffe au reflux avec collecteur de Dean et Stark sous atmosphère d'azote pendant une heure un quart, une solution de 1 g de 17-acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 6 $\beta$  -, 17 $\beta$  - dihydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVII) (préparé comme à l'exemple 36), de 50 mg d'acide para-toluène-sulfonique et de 7 ml d'éthylène-glycol. On lave la solution au moyen d'une solution étendue de bicarbonate de sodium, de saumure, on déshydrate sur sulfate de magnésium et on épapore à siccité. Le produit, le 17 - acétate de 3-éthylène-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl - 6 $\beta$ , 17 $\beta$  - dihydroxy - 5 $\beta$  - androstan-3-one apparaît sous forme d'une tache par chromatographie en couche mince.

(b) On dissout le produit provenant de (a) ci-dessus dans 140 ml de cyclohexane et on ajoute 1,34 g de carbonate de calcium, 1,1 g d'iode et 4,5 g de tétracétate de plomb. On chauffe le mélange au reflux pendant cinquante minutes environ, on refroidit, on filtre, on lave d'abord à l'eau, puis à l'aide d'une solution de thiosulfate de sodium, de nouveau à l'eau, on déshydrate et on chasse le solvant, ce qui laisse le produit brut, le 17-acétate de 3-éthylène-cétal de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$ -hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one.

(c) On dissout le produit provenant de (b) ci-dessus dans 25 ml d'acide acétique à 70 % et on traite au bain-marie pendant environ une heure et demie. On concentre la solution à un volume de 10 ml environ dans un évaporateur rotatif. On précipite le produit par addition d'eau, on filtre, on déshydrate et on fait recristalliser au sein du mélange acétone-Skellysolve B, ce qui donne 0,39 g de 17-acétate de 7- $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy-5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVIII), identique au composé préparé dans l'exemple 37.

*Exemple 39.* — 17 - acétate de 7 $\alpha$ -méthyl - 2 $\beta$ -bromo - 6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 one (XIX).

On prépare une solution de brome en mélangeant 1,25 ml d'une solution contenant 7 g de brome dans 50 ml d'acide acétique et 1 ml d'une solution contenant 3,5 g d'acétate de sodium dans 50 ml d'acide acétique. On ajoute cette solution goutte-à-goutte, à la même vitesse que le brome est consommé, à une solution de 0,36 g de 17-acétate de 7  $\alpha$ -méthyl - 6 $\beta$ , 19 - époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - 3 - one (XVIII) (préparé comme aux exemples 37 et 38) et 10 mg d'acide paratoluène-sulfonique que dans 4 ml d'acide acétique. L'addition n'exige que quelques minutes. On ajoute de l'eau, on recueille le produit (XIX) précipité, on le lave à l'eau, on le déshydrate et on le fait recristalliser au sein d'un mélange d'acétone et de Skellysolve B, ce qui donne 0,35 g de 17 - acétate de 7 $\alpha$ -méthyl - 3 $\beta$  - bromo-6 $\beta$ ,

19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  androstan - 3 - one (XIX), fondant à 213-220 °C, pouvoir rotatoire  $[\alpha]_D = -22^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>Br.

Calculé (%) :

Br : 18,19.

Trouvé (%) :

Br : 19,78.

*Exemple 40.* — 17 - acétate de 7 $\alpha$  - méthyl - 6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androst - 1 - èn - 3 - one (XX).

On chauffe en agitant au bain-marie bouillant sous azote pendant environ une heure, un mélange de 0,25 g de 17-acétate de 17 $\alpha$  - méthyl - 2 $\beta$  - bromo-6 $\beta$ , 19 - époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$ - androstan - 3 - one (XIX) (préparé comme à l'exemple 39) dans 10 ml de diméthylformamide, de 0,23 g de chlorure de lithium et de 0,13 g de carbonate de lithium, puis on chauffe et agite au bain-marie sous atmosphère d'azote, puis au reflux pendant environ une heure. On refroidit le mélange, on le dilue d'éther, on lave successivement à l'eau, à l'acide chlorhydrique étendu, de nouveau à l'eau et on déshydrate. On chasse le solvant ce qui laisse un résidu cristallisé. On le fait recristalliser à deux reprises dans le mélange acétone-Skellysolve B, ce qui donne 50 mg de 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androst-1-èn-3-one (XX), fondant à 261-262 °C.  $\lambda_{\text{max}}^{\text{alc.}}$  229 m $\mu$  ( $\epsilon = 8.900$ ). Les spectres des infrarouges et de résonance magnétique nucléaire confirment la structure proposée.

Analyse : C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>.

Calculé (%) :

C : 73,71; H : 8,44.

Trouvé (%) :

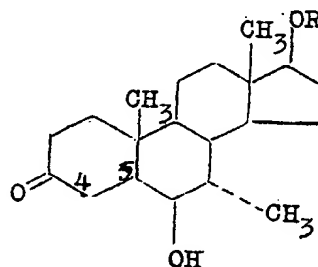
C : 73,45; H : 8,40.

Selon le procédé d'hydrolyse de l'exemple 34, mais en remplaçant par le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19 - époxy - 17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$  - androst - 1 èn-3-one (XX) on obtient le 17-alcool libre correspondant (XXI).

#### RÉSUMÉ

I. A titre de produit industriel nouveau, un composé caractérisé par les points suivants, pris séparément ou en combinaisons :

A. 1. Il présente la formule :

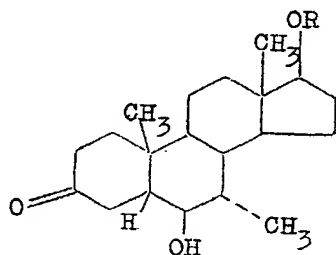




dans laquelle la liaison carbonée 4,5 est une liaison simple ou une double liaison et R représente un atome d'hydrogène ou le radical acyle d'un acide hydrocarboné carboxylique contenant de 1 à 12 atomes de carbone inclus;

2. La liaison carbonée 4,5 est une double liaison et R représente un radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$ -dihydroxy-4-androstèn-3-one;

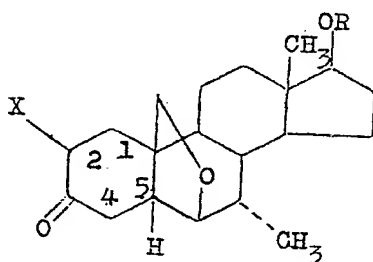
3. La liaison carbonée 4,5 est une liaison simple et le composé présente la formule :



dans laquelle R a la signification précédemment donnée;

4. La liaison carbonée 4,5 est une liaison simple R représente le radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 17 $\beta$  - dihydroxy-5 $\beta$  - androstan-3-one.

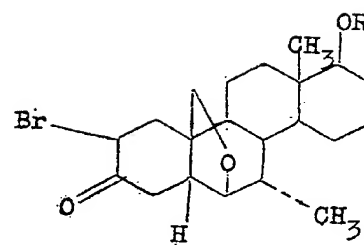
B. 1. Il présente la formule :



dans laquelle les liaisons carbonées 1,2 et 4,5 sont des liaisons simples ou de doubles liaisons, R a la signification précédemment donnée et X représente un atome d'hydrogène ou de brome;

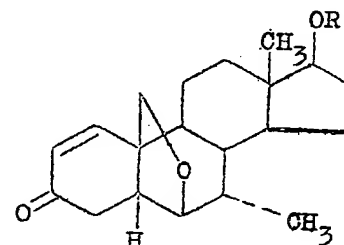
2. Les liaisons carbonées 1,2 et 4,5 sont des liaisons simples, X représente un atome d'hydrogène et R le radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$ -androstan-3-one;

3. Les liaisons carbonées 1,2 et 4,5 sont des liaisons simples, R a la signification précédemment donnée et X représente un atome de brome, c'est-à-dire un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$ -bromo-6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$ - androstan- -3-one de formule :



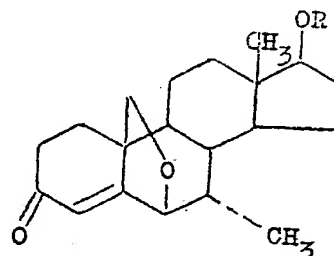
4. R représente un radical acétyle, les liaisons carbonées 1,2 et 4,5 sont des liaisons simples et X représente un atome de brome, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-2 $\beta$  - bromo - 6 $\beta$ , 19 - époxy-17 $\beta$ -hydroxy-5 $\beta$ -androstan-3-one;

5. La liaison carbonée 1,2 est une double liaison, la liaison carbonée 4,5 est une liaison simple, R a la signification précédemment donnée et X représente un atome d'hydrogène, le composé présentant la formule :



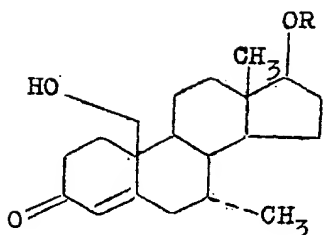
6. La liaison carbonée 1,2 est une double liaison, la liaison carbonée 4,5 est une liaison simple, X représente un atome d'hydrogène et R le radical acétique, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy - 17 $\beta$  - hydroxy - 5 $\beta$  - androstan - en - 3-one;

7. La liaison carbonée 1,2 est une liaison simple, la liaison carbonée 4,5 est une double liaison, R a la signification précédemment donnée et X représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire un 17-acylate de 7 $\alpha$ -méthyl-6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstèn-3-one de formule :



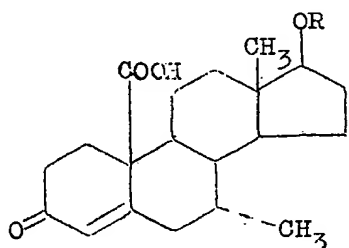
8. La liaison carbonée 1,2 est une liaison simple, la liaison carbonée 4,5 est une double liaison, X représente un atome d'hydrogène et R le radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de 7 $\alpha$ -méthyl 6 $\beta$ , 19-époxy-17 $\beta$  - hydroxy - 4 - androstène-3-one.

C. Il présente la formule :



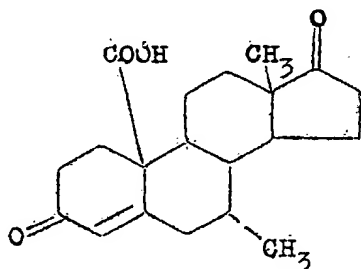
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle tel que précédemment défini, et R représente en particulier un radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de 7  $\alpha$ -méthyl-17 $\beta$ -19-hydroxy-4-androstène-3-one;

D. Il s'agit d'un 17-acylate d'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-19-oïque de formule :

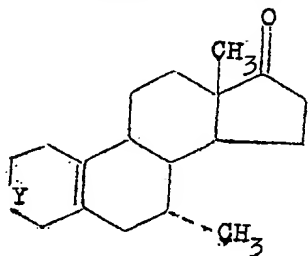


dans laquelle R a la signification précédemment donnée et représente, en particulier un radical acétyle, c'est-à-dire le 17-acétate de l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3-oxo-17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-19-oïque.

E. Il s'agit de l'acide 7 $\alpha$ -méthyl-3,17-dioxo-4-androstène-19-oïque de formule :

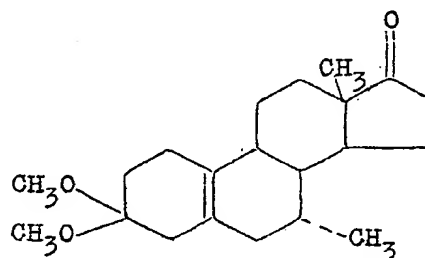


F. Il s'agit d'un composé de formule :



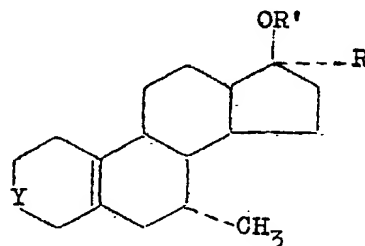
dans laquelle Y représente un radical carbonyle ou diméthoxy, c'est-à-dire lorsque Y représente le

radical diméthoxy, la 7 $\alpha$ -méthyl-5(10)-oestrène-3-diméthoxy-17-one de formule :



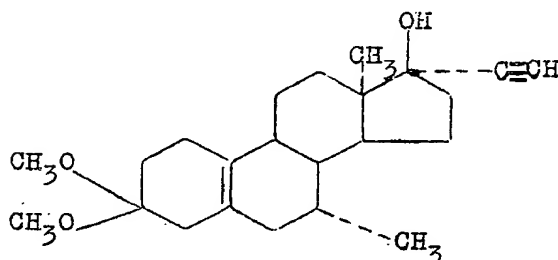
G. Il s'agit d'un composé caractérisé par les points suivants :

1. Il présente la formule :

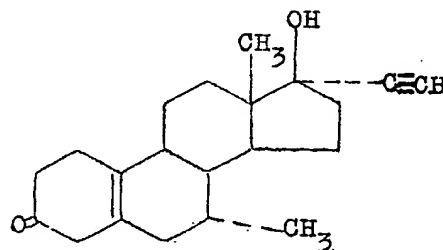


dans laquelle R représente un radical H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, C $\equiv$ CH, C $\equiv$ CCH<sub>3</sub> ou C $\equiv$ CCl, R' représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle d'un acide hydrocarboné carboxylique contenant de 1 à 12 atomes de carbone inclus et Y a la signification précédemment donnée;

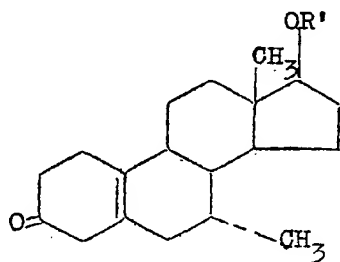
2. R représente le radical éthynyle, R' un atome d'hydrogène et Y le radical diméthoxy, le composé présentant la formule :



3. R représente le radical éthynyle, R' un atome d'hydrogène et Y un radical carbonyle, le composé présentant la formule :



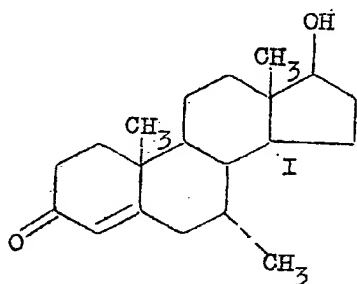
4. R' représente un radical acyle tel que précédemment défini et Y un radical carbonyle, le composé présentant la formule :



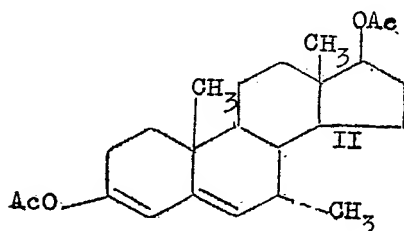
II. Procédé de préparation de composés tels que définis sous I, caractérisé par les points suivants, pris séparément ou en combinaisons.

A. Procédé de préparation d'un composé de formule (VII) comprenant les étapes suivantes :

1. On traite le composé de formule (1) :

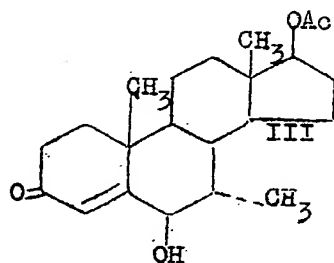


au moyen d'un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II) :

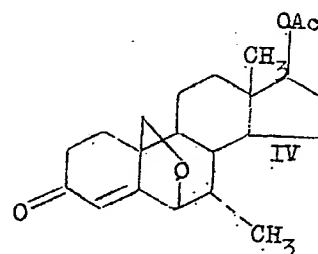


dans laquelle Ac représente le radical acyle d'un acide organique carboxylique contenant de 1 à 12 atomes de carbone inclus;

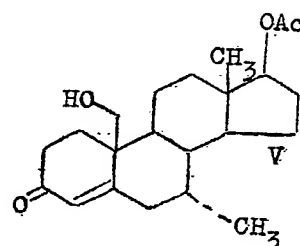
2. On traite le composé de formule (II) ainsi produit au moyen d'un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III) :



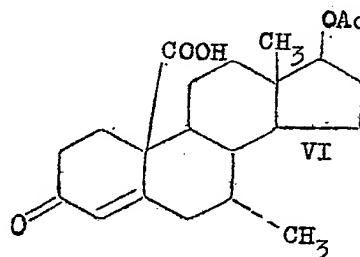
3. On traite le composé de formule (III) ainsi obtenu au moyen de tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV) :



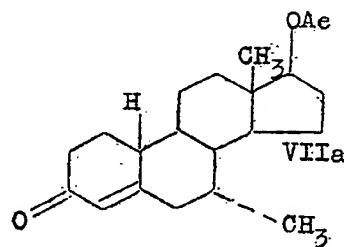
4. On traite le composé de formule (IV) ainsi obtenu au moyen d'un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V) :



5. On traite le composé de formule (V) ainsi obtenu au moyen d'un agent oxydant pour obtenir un composé de formule (VI) :



6. On effectue la décarboxylation du groupe 19 du composé de formule (VI) ainsi obtenu, pour obtenir un composé de formule (VIIa) :

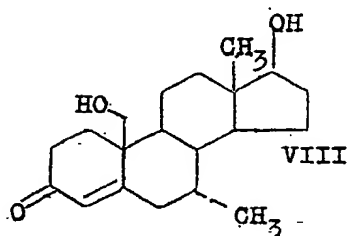


7. On hydrolyse le groupe acyle en position 17β du composé (VIIa) ainsi obtenu pour obtenir le composé de formule (VII) ci-dessus.

B. Procédé de préparation d'un composé de

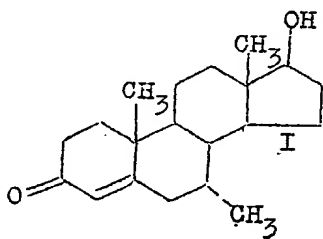
formule (VII) ci-dessus consistant à décarboxyler le groupe 19 d'un composé de formule (VI) ci-dessus.

C. Procédé de préparation d'un composé de formule (VIII) :

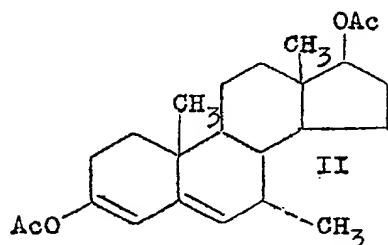


consistant :

1. A traiter un composé de formule (I) :

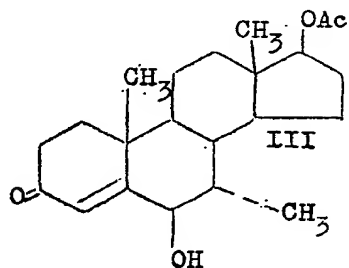


par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II) :



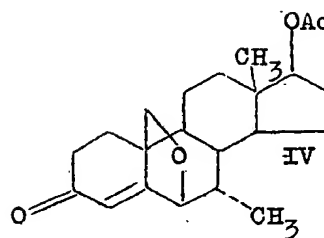
dans laquelle Ac a la signification donnée ci-dessus ;

2. A traiter un composé ainsi obtenu par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III) :

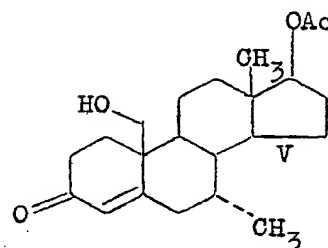


3. A traiter un composé ainsi obtenu de formule III au moyen de tétracétate de plomb en présence

d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV) :

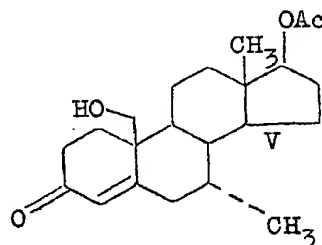


4. A traiter un composé de formule IV ainsi obtenu par un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V) :

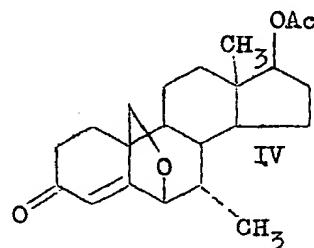


5. A hydrolyser le groupe acyle en position 17β du composé (V) ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule (VIII).

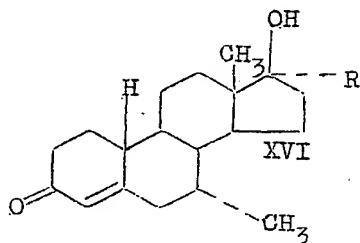
D. Procédé de préparation du composé de formule (V) :



dans laquelle Ac a la signification donnée ci-dessus consistant à traiter par un agent réducteur un composé de formule (IV) :



E. Procédé de préparation d'un composé de formule (XVI) :



dans laquelle R représente un radical alcoyle, alcényle ou alcynyle, caractérisé par les points suivants, pris séparément ou en combinaisons :

1. a. On traite un composé de formule (I) ci-dessus par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (III) ci-dessus;

b. On traite le composé de formule (II) ainsi obtenu par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III) ci-dessus;

c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) au moyen de tétracétate de plomb pour obtenir un composé de formule (IV) ci-dessus;

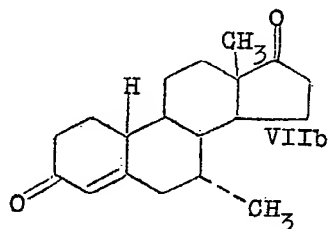
d. On traite le composé de formule (IV) au moyen d'un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V) ci-dessus;

e. On traite en position 19 au moyen d'un agent oxydant le composé ainsi obtenu de formule (V) pour obtenir un composé de formule (VI) ci-dessus;

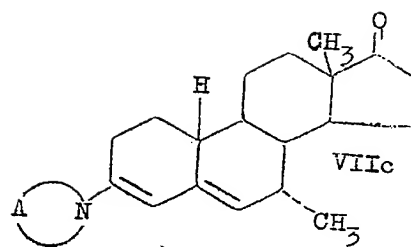
f. On décarboxyle le groupe 19 du composé ainsi obtenu de formule (VI) pour obtenir un composé de formule (VIIa) ci-dessus;

g. On hydrolyse le groupe acyle en position 17β du composé ainsi obtenu de formule (VIIa) pour obtenir le composé de formule (VII) ci-dessus;

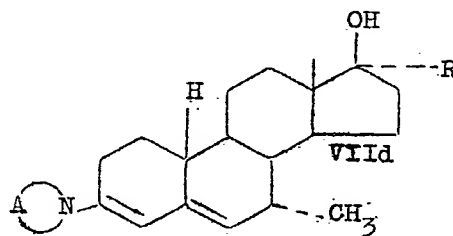
h. On oxyde en position 17β le composé ainsi obtenu de formule (VII) pour obtenir le composé de formule (VIIb);



i. On traite le composé ainsi obtenu de formule (VIIb) au moyen d'une alcoylène-amine secondaire cyclique pour obtenir un composé de formule (VIIc), dans laquelle A représente un groupe alcoylène qui, avec l'atome d'azote lié forme un noyau contenant 5 à 6 éléments :



j. On traite le composé ainsi obtenu de formule (VIIc) au moyen d'un agent alcoylant tel que les halogénures d'alcoyl-magnésium, les halogénures d'alcényl-magnésium, des composés alcynyl-magnésium, alcoyl-lithium, alcynyl-lithium et des dérivés de métaux alcalins des alcynes pour obtenir un composé correspondant de formule (VIId); dans laquelle A a la même signification que dans la formule (VIIc) :



k. On hydrolyse le groupe 3-énamine d'un composé de formule VIIId ainsi formé, ce qui donne un composé de formule XVI ci-dessus.

2° a. On décarboxyle le groupe 19 d'un composé de formule (VI) pour obtenir un composé de formule (VIIa);

b. On hydrolyse le groupe acyle en position 17β du composé ainsi obtenu de formule (VIIa) pour obtenir un composé de formule (VII);

c. On oxyde en position 17 le composé ainsi obtenu de formule (VII) pour obtenir un composé de formule (VIIb);

d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (VIIb) au moyen d'une alcoylène-amine secondaire cyclique pour obtenir un composé de formule (VIIc) dans laquelle A a la signification précédemment donnée;

e. On traite le composé ainsi obtenu de formule (VIIc) au moyen d'un agent alcoylant pour obtenir un composé de formule (VIId);

f. On hydrolyse le groupe 3-énamine du composé ainsi obtenu de formule (VIId) pour obtenir le composé correspondant de formule XVI;

3° a. On traite le composé de formule (I) par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II);

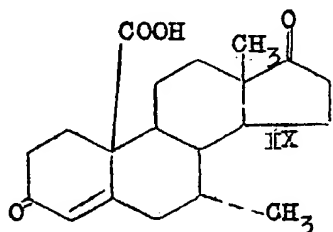
b. On traite le composé ainsi obtenu de formule (II) par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III);

c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) au moyen de tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV);

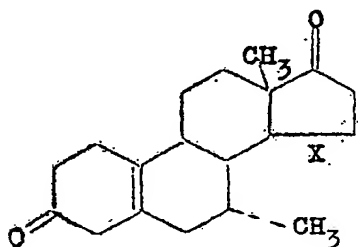
d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (IV) au moyen d'un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V);

e. On hydrolyse le groupe acyle en position 17β d'un composé ainsi obtenu de formule (V) pour obtenir le composé de formule (VIII);

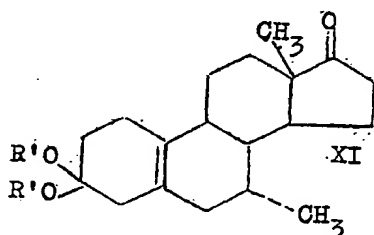
f. On oxyde en positions 17β et 19 le composé ainsi obtenu de formule (VIII), pour obtenir un composé de formule (IX);



g. On décarboxyle en position 19 le composé ainsi obtenu de formule (IX) pour obtenir un composé de formule (X);

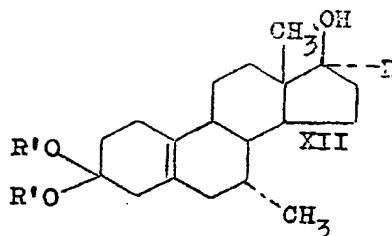


h. On traite le composé ainsi obtenu de formule (X) par un alcanol en présence d'un acide organique faible pour obtenir un composé de formule (XI);



dans laquelle R' représente un radical alcoyle inférieur;

i. On traite un composé ainsi obtenu de formule (XI) au moyen d'un agent alcoylant tel que défini sous II-E j pour obtenir un composé correspondant de formule (XII);



j. On hydrolyse le groupe 3-dialcoylcétal du composé ainsi obtenu de formule (XII) pour obtenir le composé correspondant de formule XVI;  
4° a. On traite le composé de formule (I) au moyen d'un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II);

b. On traite le composé ainsi obtenu de formule (II) au moyen d'un peracide pour obtenir un composé de formule (III);

c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) au moyen de tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV);

d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (IV) par un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V);

e. On hydrolyse le groupe acyle en position 17β du composé ainsi obtenu de formule (V) pour obtenir un composé de formule (VIII);

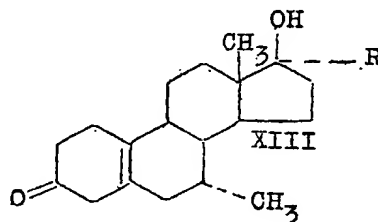
f. On oxyde le composé ainsi obtenu de formule (VIII) en positions 17β et 19 pour obtenir un composé de formule (IX);

g. On décarboxyle le composé ainsi obtenu de formule (IX) en position 19 pour obtenir le composé de formule (X);

h. On traite le composé ainsi obtenu de formule (X) par un alcanol en présence d'un acide organique faible pour obtenir un composé de formule (XI); dans laquelle R' a la signification donnée ci-dessus;

i. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XI) au moyen d'un agent alcoylant pour obtenir un composé correspondant de formule (XII);

j. On hydrolyse le groupe 3-dialcoylcétal du composé ainsi obtenu de formule (XII) pour obtenir un composé correspondant de formule (XIII);



k. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XIII) par un acide fort au sein d'un alcanol, pour obtenir un composé correspondant de formule XVI;

5° a. On traite le composé de formule (I) par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II);

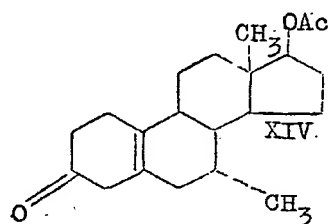
b. On traite le composé ainsi obtenu de formule (II) par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III);

c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) au moyen de tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV);

d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (IV) par un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V);

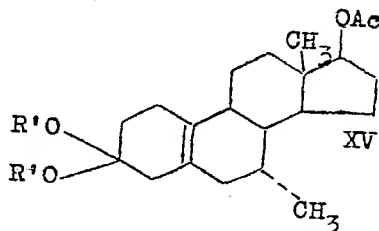
e. On traite le composé ainsi obtenu de formule (V) par un agent oxydant en position 19 pour obtenir un composé de formule (VI);

f. On décarboxyle en position 19 le composé ainsi obtenu de formule (VI) pour obtenir un composé de formule (XIV);



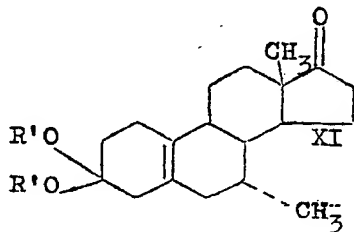
dans laquelle Ac a la signification ci-dessus;

g. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XIV) par un alcool en présence d'un acide organique faible pour obtenir un composé correspondant de formule (XV);



dans laquelle R' représente un radical alcoyle inférieur;

h. On hydrolyse en position 17β le composé ainsi obtenu de formule (XV) au moyen d'une base, puis on oxyde le composé 17β-hydroxyle obtenu en position 17 pour obtenir un composé de formule (XI);



dans laquelle R' signifie a la signification ci-dessus;

i. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XI) par un agent alcoylant pour obtenir un composé de formule (XII);

j. On hydrolyse le groupe 3-dialcoylcétal d'un composé ainsi obtenu de formule (XII) à l'aide d'un acide fort au sein d'une cétone, pour obtenir un composé correspondant de formule (XVI);

6° a. On traite un composé de formule (I) par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II);

b. On traite le composé ainsi obtenu de formule (II) par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III);

c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) par du tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (IV);

d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (IV) par un agent réducteur pour obtenir un composé de formule (V);

e. On traite en position 19 au moyen d'un agent oxydant le composé ainsi obtenu de formule (V) pour obtenir un composé de formule (VI);

f. On décarboxyle en position 19 le composé ainsi obtenu de formule (VI) pour obtenir un composé de formule (XIV);

g. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XIV) par un alcool en présence d'un acide organique faible pour obtenir un composé correspondant de formule (XV);

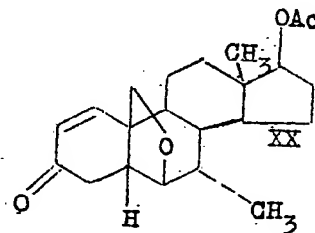
h. On hydrolyse en position 17β le composé ainsi obtenu de formule (XV) au moyen d'une base puis on oxyde le composé 17β-hydroxyle ainsi obtenu pour obtenir un composé de formule (XI);

i. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XI) au moyen d'un agent alcoylant pour obtenir un composé de formule (XII);

j. On hydrolyse le groupe 3-dialcoylcétal du composé ainsi obtenu de formule (XII) par traitement au moyen d'un acide organique au sein d'une cétone pour obtenir un composé correspondant de formule (XIII);

k. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XIII) par un acide fort au sein d'un alcool, pour obtenir un composé correspondant de formule (XVI).

F. Procédé de préparation d'un composé de formule (XX):



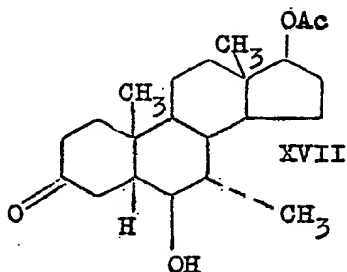


comprenant les stades opératoires suivants :

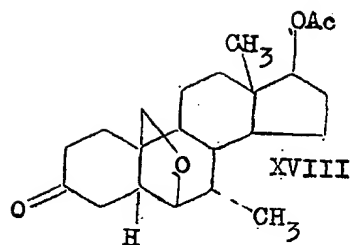
a. On traite le composé de formule (I) par un agent acylant pour obtenir un composé de formule (II);

b. On traite le composé ainsi obtenu de formule (II) par un peracide organique pour obtenir un composé de formule (III);

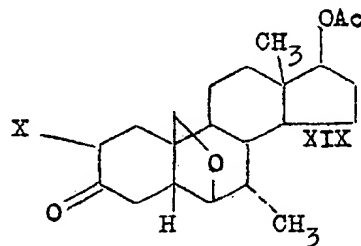
c. On traite le composé ainsi obtenu de formule (III) au moyen d'hydrogène en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (XVII);



d. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XVII) par du tétracétate de plomb en présence d'un catalyseur pour obtenir un composé de formule (XVIII) :



e. On traite le composé ainsi obtenu de formule (XVIII) par un halogène pour obtenir un composé de formule (XIX);



f. On effectue la déshydrohalogénéation du composé ainsi obtenu de formule (XIX) pour obtenir le composé de formule (XX).

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT, RINUY, SIMONNOT, SANTARELLI

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**